

UE 4 – Néphrologie
Pr Daugas
Le 20/11/2018 de 15h30 à 17h30
Ronéotypeur : Baruk Mimran
Ronéoficheur : Ilan Partouche

Cours n°12 : Sémiologie néphrologique : Introduction, protéinurie, hématurie

L'examen dure 1h et se divise en 30 min pour 30 QCM et 30 min pour 3 QR. Les QCM et chaque QR comptent pour 1/5^e de la note. Le dernier 1/5^e correspond au contrôle continu (compte uniquement pour la première session).

PLAN

I) Introduction

II) Protéinurie

- a) Rappels
- b) Mesure
- c) Méthodes de Détection et d'Analyse des Protéinuries
- d) Situations Cliniques avec une Protéinurie

III) Hématurie

- a) Diagnostic
- b) Sémiologie

Objectifs : savoir reconnaître et interpréter une protéinurie et une hématurie.

<i>PROTÉINURIE</i>	<i>HÉMATURIE</i>
<ul style="list-style-type: none"> - Unités de mesure de la protéinurie - Analyse quantitative et qualitative - 3 types de protéinurie - Valeur pronostique - Syndrome néphrotique 	<ul style="list-style-type: none"> - Diagnostic positif - Savoir reconnaître et différencier une hématurie néphrologique et une hématurie urologique

I) Introduction

La sémiologie néphrologique est une sémiologie **pauvre**. On retrouve des anomalies cliniques : **HTA** et **œdèmes** ; des anomalies du sang : **élévation** de la **créatinine** (témoigne d'une IR) ; des anomalies urinaires : **protéinurie** et **hématurie** (*hypoalbuminémie seulement pour le syndrome néphrotique*).

Les grands syndromes néphrologiques combinent ces 5 anomalies. On distingue différents syndromes :

- Syndrome de néphropathie **glomérulaire**
- Syndrome de néphropathie **tubulaire**
- Syndrome de néphropathie **interstitielle**
- Syndrome de néphropathie **vasculaire**
- Insuffisance rénale aiguë/chronique

En pratique, il convient de **confronter** la sémiologie néphrologique à une sémiologie extra-rénale car les atteintes rénales sont souvent associées à d'autres atteintes d'organes. Par exemple, certaines maladies vasculaires dont les vascularites qui touchent les petits vaisseaux affectent notamment les capillaires glomérulaires ce qui donne des glomérulonéphrites rapidement progressives. Le diagnostic de ces vascularites peut aussi se faire à travers une atteinte équivalente mais cette fois-ci dermatologique : le purpura vasculaire. L'association d'une glomérulonéphrite rapidement progressive et d'un purpura vasculaire permet d'affirmer le diagnostic de vascularite. On a donc confronté la sémiologie rénale à une sémiologie extra-rénale pour affirmer le diagnostic.

II) Protéinurie

Il s'agit par définition de la présence de protéines de manière anormale dans les urines. Toutefois, il existe une protéinurie physiologique.

a) Rappels

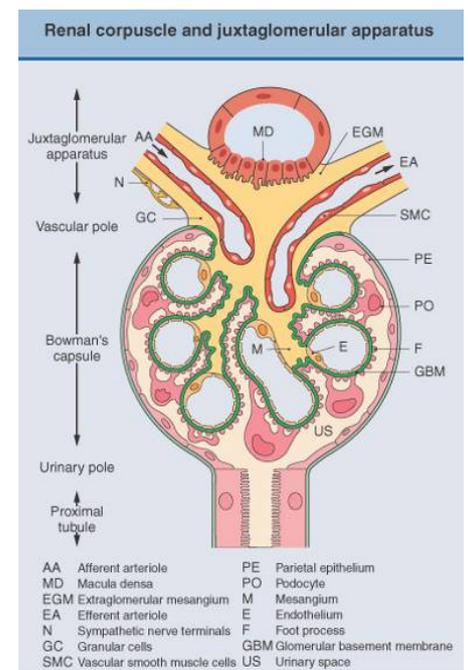
➔ Physiologiquement : Le glomérule (ci-contre) est l'interface entre le système vasculaire et l'urine. La filtration du plasma par la barrière glomérulaire (épithélium + membrane basale + podocytes) donne l'urine primitive qui subira une maturation pour donner l'urine définitive avec pour objectif de réguler l'eau, les ions et l'élimination d'un certain nombre de déchets azotés. La barrière glomérulaire laisse naturellement passer les protéines de bas poids moléculaire (<60kDa) qui seront normalement réabsorbées plus loin par le tube contourné proximal (TCP). Les protéines de haut poids moléculaire ne sont pas censées passer la barrière de filtration glomérulaire. La première protéine arrêtée par la barrière de filtration glomérulaire est **l'albumine**. En théorie, il n'y a donc pratiquement pas de protéine provenant du sang dans l'urine définitive.

La protéinurie **physiologique** est **inférieure à 150 mg par 24 heures**.

Elle se compose de :

- 60 % de protéines plasmatiques mais < 30 mg d'albumine/24 h
- 40 % de protéines venant des tubes (protéine de **Tamm-Horsfall**) et de l'urothélium

Ce qu'il faut retenir au-delà des pourcentages c'est que la protéinurie physiologique se compose notamment de protéines produites en aval des glomérules, venant des tubes et de l'urothélium (précision du prof suite à une question).



b) Mesure

L'unité est le **g/24h** (gold standard). C'est assez contraignant en pratique car il faut recueillir les urines des 24h (il faut en plus éliminer le premier jet).

Compliqué pour les personnes actives, les personnes âgées et les enfants = à peu près tout le monde.

En pratique courante, on utilise le **rapport protéinurie (g/l) sur créatininurie (mmol/l)**.

Pour cela, on prélève **1 seul échantillon** afin d'**estimer** la protéinurie sur 24h.

Le rapport **normal** est **inférieur à 15 mg/mmol**.

Explication (juste pour comprendre d'où sort cette estimation) : il y a une équivalence entre le recueil des 24h et le nombre de g de créatininurie. En effet, la créatininurie est constante et en moyenne on retrouve 10 mmol de créatininurie par jour qu'on arrondit à 1g (normalement 1g de créatininurie correspond à 8.84 mmol). Par exemple, si un patient a un échantillon avec 2g de créatininurie/L et 1g de protéinurie/L → pour avoir la protéinurie des 24h on fait protéinurie/créatininurie soit 1/2 → il a donc 0,5g de protéinurie/g de créatininurie et comme 1g de créatininurie correspond à 24h on déduit que sa protéinurie des 24h est de 0,5g.

D'où sort alors cette norme du rapport qui doit être < à 15mg/mmol ? en fait, on a dit au début du cours que la norme physiologique est < à 150mg/24h or on vient de voir que 10 mmol de créatininurie correspondent environ à 24h donc si on remplace 24h dans la formule on obtient 150mg/10 mmol soit 15mg/mmol ce qui correspond bien à notre norme.

c) Méthodes de Détection et d'Analyse des Protéinuries

La plus mauvaise façon d'envisager une quantification de la protéinurie est la quantification en g/L. En effet, si qqun est déshydraté la réponse normale des reins est de retenir l'eau → on a alors une concentration des urines qui entraîne une surestimation de la protéinurie. En fait, la quantification en g/L dépend de l'état d'hydratation de la personne et peut donc facilement sur/sous-estimer la véritable protéinurie.

La **détection** se fait par :

- **Bandelette urinaire** (BU) : on trempe une bandelette dans de l'urine fraîche. Sur cette bandelette se trouvent de petits carrés qui réagissent de manière chimique à la présence de protéines (mais pas seulement) et se colorent en fonction de la présence ou de l'absence de protéines. L'intensité de la coloration permet de déterminer la concentration de protéines dans les urines.

➤ C'est une technique semi quantitative qui est **simple**, assez **sensible** mais grossière → intérêt surtout pour le **dépistage** et en particulier de l'albuminurie. Elle est négative ou comporte seulement des traces si < 0,3 g/L et est **positive** si > 1g/L.

Limites : on **détecte surtout l'albumine**, c'est une technique qui se base sur la concentration de protéines qui n'est pas l'unité de référence.

- **Dosage pondéral** en g/24h : très **précis** et permet un vrai **diagnostic**
- **Echantillon matinal** en utilisant le **rapport** protéinurie/créatininurie

On parle de **PROTEINURIE PATHOLOGIQUE** si elle ≥ 0.3 g/jour ou ≥ 0.3 g de protéinurie/g de créatininurie ou encore ≥ 30 mg/mmol de créatininurie.

Il existe en fait un flou entre 0.15g/j et 0.30g/j de protéinurie.

Il existe 3 types de **protéinurie** :

Glomérulaire	L'albumine est alors majoritaire (> 60%). Elle est dite sélective si l'albumine >80%. <i>Lorsqu'il y a une maladie glomérulaire, les « trous » sont plus gros dans la barrière de filtration glomérulaire, le plasma et notamment les protéines qu'il contient peuvent alors passer plus facilement. Comme l'albumine est la principale protéine du plasma on la retrouve donc majoritairement dans les urines.</i>
Tubulaire ou tubulo-interstitielle	Albumine minoritaire <50%, essentiellement des globulines de bas poids moléculaire. <i>On retrouve dans les urines tout ce qui n'est pas réabsorbé physiologiquement. Ce sont surtout des protéines plus petites que l'albumine.</i>
De surcharge ou prérenale	Accumulation de petites protéines . Ex : chaînes légères d'immunoglobulines, myoglobine libre (rhabdomyolyse aigue) ou hémoglobine libre (hémolyse aigue). <i>Lorsqu'il y a une maladie en amont des reins qui aboutit à la présence d'un excès de protéines dans le sang qui sont alors filtrées et que le TCP ne peut réabsorber car il y en a trop.</i>

Dans la protéinurie de **surcharge** il y a surtout **un seul type** de protéine, celle qui est en excès, ce qui permet de la différencier de la protéinurie tubulaire.

Quand on **analyse** une protéinurie la **1^{ère} étape** est une analyse **quantitative** :

- Si **> 2g/24 heures** ou 2 g/g ou > 200 mg/mmol de créatininurie :
 - ➔ Protéinurie forcément **non tubulaire** car il n'y a pas autant de protéines normalement réabsorbées par le tubule.
 - ➔ Protéinurie **glomérulaire** le plus souvent, ou « pré-rénale ».
- Si **< 2g/24 heures** ou < 2 g/g ou < 200 mg/mmol de créatininurie :
 - ➔ Tout est possible

La 2^{ème} étape est une analyse **qualitative** (indispensable) :

➤ **Électrophorèse** des protéines urinaires pour voir la quantité d'albumine qu'il y a dans les urines et ainsi déterminer la nature de la néphropathie (cf tableau plus haut)

Précision : entre 50% et 60% d'albumine on ne peut déterminer la nature de la protéinurie.

Limite : fiabilité **imparfaite**.

➤ **Analyse radio-immunologique (RIA)** : + **fiable** ➔ permet la détection et quantification de protéines spécifiques.

Ex : microalbuminurie.

On a ce que l'on appelle une **MICROALBUMINURIE** entre 30 et 300mg/j ou entre 30 et 300mg/g ou 3 à 30 mg/mmol de créatininurie. Il s'agit du premier stade des maladies glomérulaires.

La protéinurie peut donc être physiologique en quantité mais pathologique en qualité comme dans cette situation de microalbuminurie ce qui montre le caractère indispensable de l'analyse qualitative de la protéinurie.

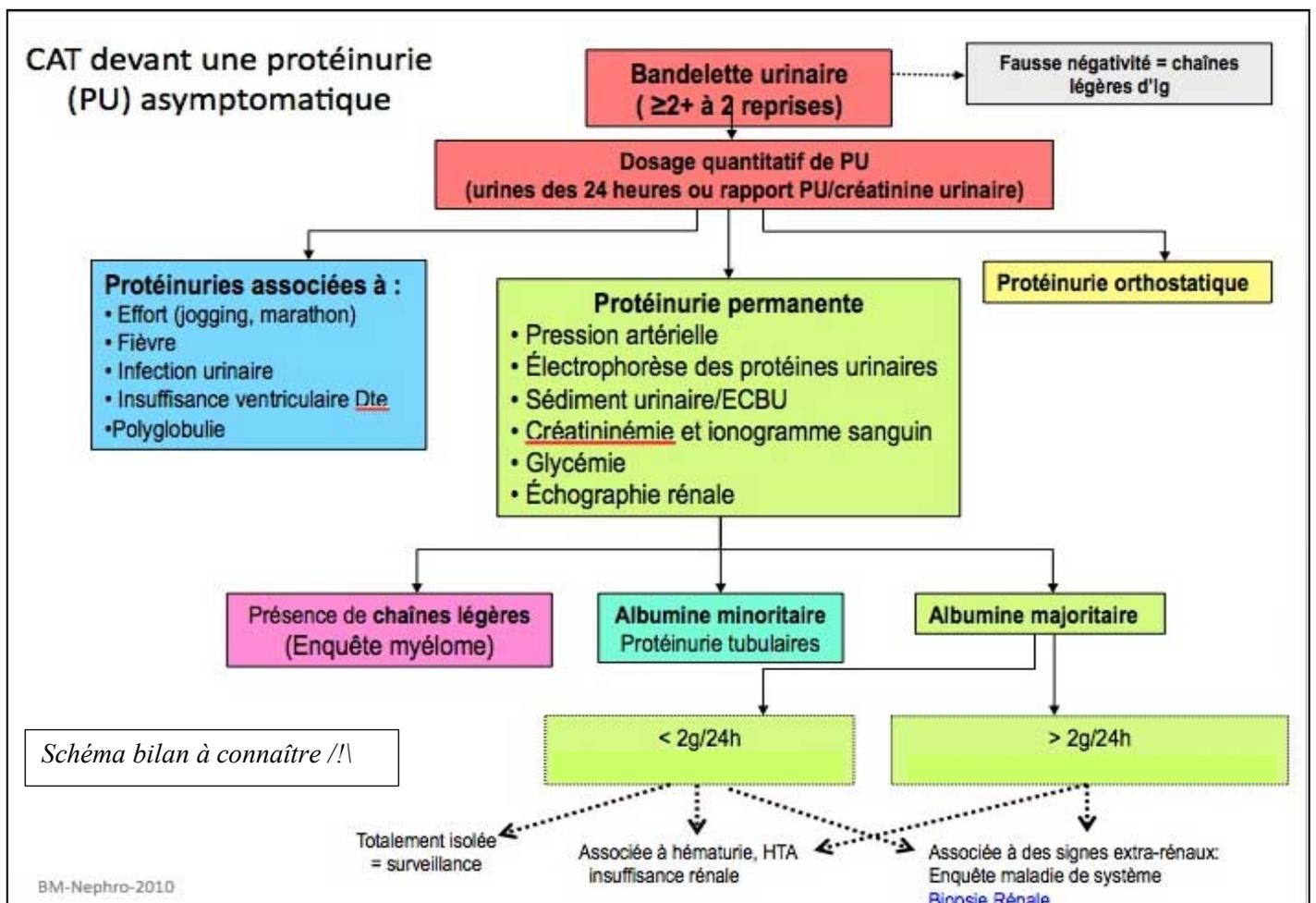
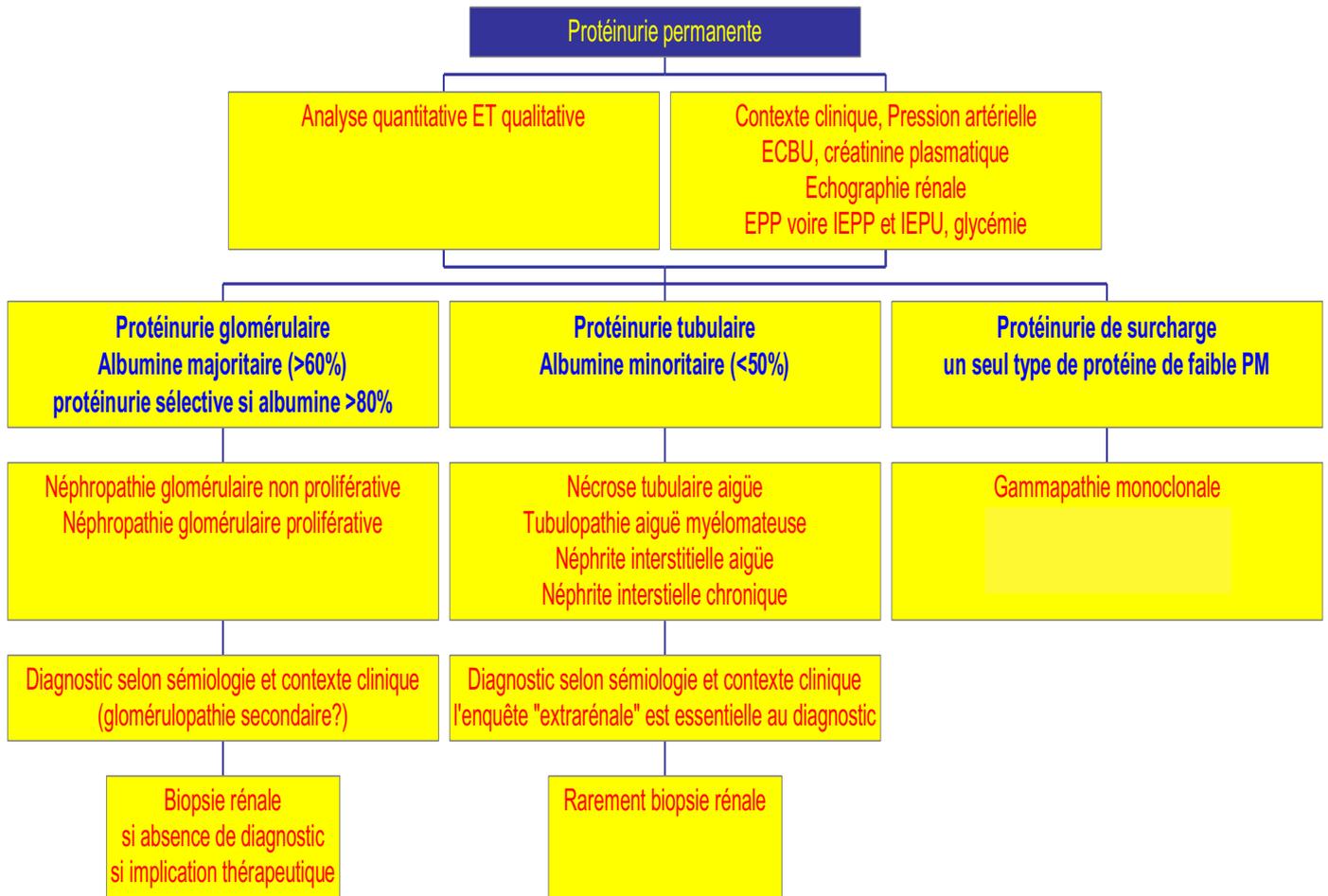
Non dit à l'oral mais présent sur les diapos : Il est important de dépister une microalbuminurie car il s'agit d'un début de néphropathie diabétique qui est réversible avec des bloqueurs du SRA. De plus, c'est également un facteur de risque cardio-vasculaire.

d) Situations Cliniques avec une Protéinurie

Le plus souvent, la protéinurie est **asymptomatique**. Lorsqu'il y a beaucoup de protéines dans les urines on peut avoir des urines **mousseuses** (« comme lorsqu'on met du liquide vaisselle dans l'eau ») en cas notamment d'**albuminurie**. On peut retrouver un **œdème** généralisé particulièrement en cas de syndrome néphrotique.

Lorsqu'on détecte une protéinurie chez un patient il y a **2 situations**, la protéinurie peut être :

Intermittente ou transitoire	<p>➤ Situation qui n'est pas en lien avec une maladie rénale</p> <ul style="list-style-type: none"> • Orthostatique : retrouvée uniquement chez les adolescents (< 20 ans), elle est physiologique. Elle est liée à la position debout. <i>Pour la déterminer, on prélève les urines du matin qui correspondent au moment où la personne était allongée durant la nuit et on les compare avec les urines d'un autre moment de la journée qui sont anormales.</i> • Associée : à une fièvre (perméabilise transitoirement de façon biochimique la barrière de filtration glomérulaire), insuffisance cardiaque droite, infections de l'appareil urinaire. La protéinurie disparaît si on traite la cause.
Permanente	<p>Pathologique et est significatif de maladie rénale (sauf pour la protéinurie prérénale). On se réfère à l'arbre décisionnel (à connaître cf page suivante)</p>



NB : en ce qui concerne la sélectivité dans les protéinuries glomérulaires, on parle de protéinurie non sélective lorsqu'il y a de plus grosses protéines que dans la protéinurie sélective. Les trous dans la barrière de filtration glomérulaire sont plus gros et donc c'est plus grave.

SYNDROME NEPHROTIQUE : « un classique aux examens »

- Définition biologique :
 - **protéinurie ≥ 3 g/j**
 - associée à une **hypoalbuminémie < 30 g/L**
- Syndrome néphrotique **PUR** s'il n'y a **ni hématurie** microscopique, **ni HTA**, **ni IR** organique (IR fonctionnelle possible)
- Syndrome néphrotique **IMPUR** si on retrouve **au moins l'un des trois**. Plus grave que le syndrome néphrotique pur.

C'est une néphropathie glomérulaire donc si on fait une électrophorèse des protéines urinaires on trouverait au moins 60% d'albumine dans ces 3g de protéinurie ainsi que des protéines de poids moléculaire $>$ à l'albumine. C'est cette présence d'albumine qui aboutit à une négativation du bilan d'albumine (fuite importante d'albumine) avec un foie qui n'arrive pas à compenser cette perte et donc on aboutit à une hypoalbuminémie.

Cette hypoalbuminémie est responsable notamment du risque de thrombose et d'hypercholestérolémie, mais surtout d'œdème généralisé, tout ceci étant proportionnel à l'intensité de l'hypoalbuminémie.

Au niveau de la **clinique** on retrouve :

- des **œdèmes généralisés** qui sont **mous, indolores, blancs** et qui prennent le **godet** (non spécifique du syndrome néphrotique).

Ils correspondent à un état d'hyper-hydratation extracellulaire qui touche surtout le secteur interstitiel (*du fait de la baisse de la pression oncotique liée à l'hypoalbuminémie, on a un transfert d'eau et de sodium du secteur plasmatique au secteur interstitiel avec une stimulation du SRAA*). L'œdème est donc composé d'eau et de sodium qui sont attirés vers le bas chez les personnes debout du fait de la gravité, ce qui explique qu'on les retrouve plus au niveau des membres inférieurs dans les territoires déclives, *mais après un allongement prolongé (nocturne) les œdèmes sont repartis sur tout le corps (œdème de la face retrouvé surtout chez les enfants)*.

- Avec parfois **épanchement** des séreuses ;
- Avec constamment une **prise de poids à chiffrer**.



Signe du godet



Oédème de la face (+++pédiatrie)

La protéinurie au cours des maladies rénales chroniques (MRC) est un **marqueur pronostic +++ péjoratif** notamment si elle est **glomérulaire, importante et non sélective**.

Les MRC sont des maladies au long cours comme la néphropathie diabétique (la + fréquente des néphropathies glomérulaires), elles entraînent une destruction du rein et donc une insuffisance rénale. La protéinurie avec l'hypertension et avec la sévérité de l'insuffisance rénale sont des marqueurs pronostiques.

Par ailleurs, la protéinurie fait progresser les lésions rénales en aval des glomérules ce qui donne une sorte d'inflammation chronique dans les tubes qui est responsable de la fibrose interstitielle qui est corrélée à l'insuffisance rénale.

➤ L'objectif de **néphroprotection** dans les MRC consiste à faire en sorte que les protéinuries soient de plus faible débit possible : **< 0.5 g/j** ou **< 50 mg/mmol** grâce à des médicaments dont les bloqueurs du système rénine angiotensine comme les IEC ou les inhibiteurs du récepteur de l'angiotensine 2.

III) Hématurie

L'hématurie correspond à la **présence de sang dans les urines**. On quantifie l'hématurie par le nombre d'hématies par mL d'urine.

On doit **déterminer** si elle est d'origine **rénale** ou **urologique**.

a) Diagnostic

Elle peut être **microscopique** (asymptomatique et visible uniquement au microscope) ou **macroscopique** (urines rouges = visible à l'œil nu). Les circonstances de découverte sont :

- recherche systématique sur **bandelette urinaire**
- découverte fortuite via un **ECBU** (fréquente car asymptomatique la plupart du temps) fait dans la plupart des cas pour chercher une infection urinaire
- lors de **l'exploration d'une maladie** à risque de maladie rénale
- signes associés : **HTA, douleur, protéinurie, insuffisance rénale**

➤ En pratique, on parle d'hématurie à partir de **10⁴ hématies/mL** (ou ≥ 10 hématies/mm³) retrouvées à l'**ECBU** (Examen Cyto-Bactériologique Urinaire).

L'ECBU peut aussi détecter une leucocyturie et des bactéries et donc une possible infection urinaire.

!/\ **Piège** : il y a **2 unités** pour les tests urinaires par mL ou mm³ (ce qui est 1000 fois moins).

L'hématurie peut être associée à des néphropathies interstitielles ou glomérulaires.

Diagnostic différentiel : On peut avoir une coloration des urines sans hématies :

- **Pigmenturies** : hémoglobinurie (dûe à une hémolyse aigue des globules rouges), myoglobinurie (colore en marron), porphyrie
- Certains **médicaments** : Rifampicine (colore en orange foncé), métronidazole
- **Betterave** (génétique)

Dans certaines situations, on retrouve des hématies mais la provenance n'est ni néphrologique ni urologique :

- Hémorragie génitale (gynécologique, période menstruelle)

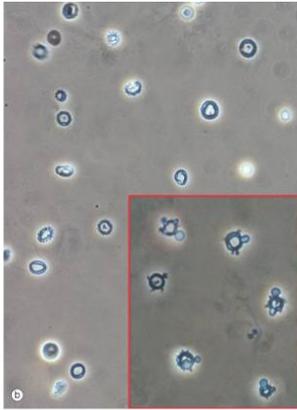
b) Sémiologie

Les hématuries ont des **caractéristiques**, elles peuvent être :

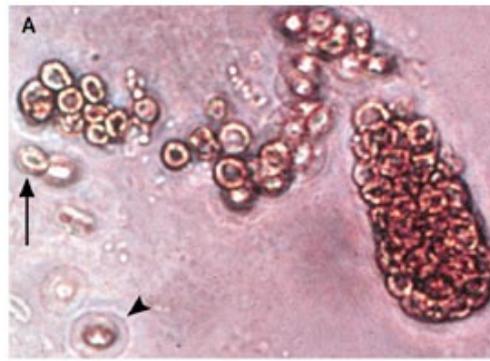
- Macroscopiques ou microscopiques
- Permanentes ou intermittentes
- **Avec ou sans caillot +++** : **s'il y en a**, on est **certain** que l'hématurie **macroscopique** est d'origine **UROLOGIQUE** car au niveau urologique il n'y a pas de mécanisme de protection par l'urokinase qui lyse les caillots comme dans les tubes (certainement un processus de sauvegarde pour éviter que les tubes ne se bouchent). Quand il n'y en a pas, on ne peut savoir l'origine.
- **Initiales, terminales, ou totales** : correspond au moment dans la miction où les urines sont le plus hématuriques → une miction où l'hématurie macroscopique est plus prononcée au début de la miction et où on observe une **décroissance** nette jusqu'à la fin de la miction ce qui correspond à une hématurie **initiale**, on peut affirmer qu'elle est d'origine **sous-vésicale** et donc **urologique**. Lorsque l'hématurie est **terminale** (+ marquée en fin de miction), elle est forcément d'origine **vésicale** et donc ici aussi urologique. Si elle est totale, on ne peut pas en déterminer l'origine.

Une autre façon de différencier une hématurie urologique d'une hématurie rénale c'est de regarder l'**aspect** des hématies (*pas très courant en France*) :

- Hématurie d'origine **RENALE** : les hématies sont **DEFORMEES** (le plus souvent) à cause de la compression du tube on parle alors d'**acanthocytes** ou alors elles forment des **cylindres**, elles s'accumulent au niveau du tube et en se compactant elles moulent la forme du tube et puis sont évacuées d'un coup.
!/\ les hématies **peuvent ne pas être déformées**. *En effet, c'est un signe positif, on ne peut l'interpréter que quand ce signe est présent.*
- Hématurie d'origine **UROLOGIQUE** : les hématies ne sont pas déformées.



Hors du cadre c'est normal et dans le cadre on note la présence d'acanthocytes



Agglomération d'hématies en déformation cylindrique

Les 2 grandes catégories de **CAUSES D'HEMATURIE** sont :

Urologiques	Néphrologiques
<ul style="list-style-type: none"> - Lithiase - Tumeurs du rein - Tumeurs urothéliales - Infections de l'appareil urinaires 	/\ l'hématurie est un signe de gravité des néphropathies <ul style="list-style-type: none"> - Glomérulonéphrites PROLIFÉRATIVES - Néphrites interstitielles aiguës - Infarctus du rein ou thromboses de la veine rénale

Il y a plusieurs éléments à prendre en compte pour établir le **diagnostic étiologique** :

- Les **antécédents** personnels et familiaux (il existe des maladies familiales qui donnent des hématuries à répétition)
- Les caractéristiques sémiologiques (vues dans ce cours)
- L'examen clinique
- Les examens complémentaires

Les examens **complémentaires** comprennent :

- Des examens morphologiques (radiologiques) pour rechercher une cause urologique : Radiographie de l'abdomen sans préparation, échographie de l'appareil urinaire, scanner (injecté ou pas comme dans le cas d'une tumeur du rein ou en cas de lithiase), IRM, artériographie, cystoscopie.
- Examens pour rechercher une néphropathie : protéinurie, évaluation fonction rénale (œdème, insuffisance rénale)
- Examen pour rechercher une infection urinaire : ECBU
- Cytologie urinaire

Résumé des caractéristiques d'une hématurie d'origine urologique et néphrologique : *déjà tombé à l'exam ...*

UROLOGIQUE	NEPHROLOGIQUE
Macroscopique	
Microscopique	
Caillot	
Sans caillot	
Initiale et origine sous vésicale	
Terminale et origine vésicale	
Totale	
Hématies non déformées (+ probable cause urologique)	
	Hématies déformées en acanthocytes ou agglomérées en cylindres
Signes d'accompagnement urologiques inconstants : colique néphrétique ...	Signes d'accompagnement néphrologiques inconstants : HTA, œdème généralisé, protéinurie ...
Pas d'anomalie morphologique de l'appareil urinaire (+ probable cause néphrologique)	
Anomalie(s) morphologique(s) de l'appareil urinaire = étiologie	

